

МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**Петрищев Н.Н., Смирнов А.В., Панина И.Ю.,
Румянцев А.Ш., Меншутина М.А., Ачкасова В.В.**

*Государственный медицинский университет им академика
И.П.Павлова, Россия*

Термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) концентрирует внимание исследователя в первую очередь на состоянии функции пораженного органа. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что снижение скорости клубочковой фильтрации является независимым фактором риска развития атеросклероза [1]. Одно из его клинических проявлений, а именно ишемическая болезнь сердца — наиболее частая причина смерти при ХБП.

Следовательно, важность диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с патологией почек не вызывает сомнений. С этой целью используется большое количество инвазивных и неинвазивных методов обследования. «Золотым стандартом» остается коронарография, однако ее выполнение при нарушенной функции почек небезопасно и целесообразно для решения вопроса об оперативном лечении. Поэтому не прекращаются поиски таких показателей сосудистой дисфункции, которые могли бы послужить основанием для индивидуализации терапевтических мероприятий по профилактике и лечению атеросклероза у больных ХБП.

Показано, что дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии ремоделирования сосудов, влияет на процесс свертывания крови, активацию иммунокомпетентных клеток крови, а также элементов воспалительного каскада. Внедрение различных методов оценки вазодилатации позволило выявить нарушение регуляции сосудистого тонуса у больных с патологией почек [2, 3]. Установлено, что клетки эндотелия в ответ на воздействие интерлейкина-1 и TNF- α усиливают синтез VCAM-1. Экспрессия VCAM-1 на поверхности активированного эндотелия запускает цепь реакций, вызывающих его дисфункцию. Показано повышение уровня VCAM-1 при хронической почечной недостаточности у детей, который был сопоставим с уровнем данного маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом [4, 5].

Цель исследования — изучение взаимосвязи вазомоторных нарушений микроциркуляторного русла сосудов кожи и уровня VCAM-1 у больных ХБП.

Материал и методы исследования

Обследовали 41 больного ХБП, из них 21 мужчину и 20 женщин в возрасте 42 ± 3 года без клинических проявлений атеросклероза. Средняя скорость клубочковой фильтрации в группе составила $45,9 \pm 6,6$ мл/мин. У всех больных определяли параметры липидограммы, толщину комплекса интима—медиа сонных артерий, суточный профиль артериального давления, а также уровень VCAM—1. Реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии с использованием электрофореза ацетилхолина (эндотелийзависимая вазодилатация) и нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация).

Результаты исследований и их обсуждение

У всех больных выявлена дислипидемия. Уровень холестерина составил $6,9 \pm 0,4$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности $4,8 \pm 0,3$ ммоль/л, липопротеидов очень низкой плотности $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л, триглицеридов $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л, коэффициент атерогенности $4,3 \pm 0,3$. Толщина комплекса интима медиа на левой общей сонной артерии составляла $0,73 \pm 0,03$ мм, на правой общей сонной артерии $0,75 \pm 0,03$ мм. Можно сделать вывод о том, что у обследованных пациентов с ХБП имелась "биохимическая" стадия атеросклероза.

Среднее систолическое артериальное давление днем составляло $127,5 \pm 2,6$ мм рт ст, ночью $114,2 \pm 2,8$ мм рт ст, диастолическое артериальное давление днем $76,7 \pm 1,8$ мм рт ст, ночью $67,4 \pm 2,1$ мм рт ст. Среди обследованных 46% были нондиперами и 54% — диперами.

Уровень VCAM—1 колебался от 9,8 до 2373,8 нг/мл. Выявлена взаимосвязь между концентрацией VCAM—1 и средним артериальным давлением днем ($r = +0,61$ $p = 0,006$) и средним артериальным давлением ночью ($r = +0,68$ $p = 0,001$). Достоверных взаимосвязей между VCAM—1 и диастолическим артериальным давлением в дневное и ночное время, а также пульсовым артериальным давлением в дневное и ночное время не выявлено.

В пробе с нитроглицерином у здоровых лиц на 3—ей минуте достигается максимум прироста скорости объемного кровотока. У больных ХБП с нарушенной амплитудой вазодилаторного ответа в пробе с нитроглицерином, т.е. не достигших нормального прироста скорости объемного кровотока на 3—ей минуте, концентрация VCAM—1 в крови оказалась более высокая, по сравнению с больными с нормальной амплитудой ответа $p < 0,01$. Взаимосвязи между концентрацией VCAM—1 и показателями пробы с ацетилхолином не выявлено.

При проведении однофакторного ковариационного анализа в качестве зависимой переменной использовали уровень VCAM-1, а в качестве независимых переменных — скорость клубочковой фильтрации и степень прироста скорости объемного кровотока в пробе с нитроглицерином на 3-ей минуте. Выявлено значимое влияние скорости клубочковой фильтрации на уровень VCAM-1, $p < 0,03$.

Множественный пошаговый регрессионный анализ с использованием в качестве зависимой переменной концентрации VCAM-1, а в качестве независимых переменных — скорости клубочковой фильтрации и среднего систолического артериального давления показал, что среднее систолическое артериальное давление является более мощным предиктором концентрации VCAM-1 ($R^2 = 0,372$ $F = 6,51$ $p < 0,2$).

Полученные результаты показывают, что артериальная гипертензия и снижение скорости клубочковой фильтрации являются двумя независимыми предикторами дисфункции эндотелия, что проявляется повышением уровня VCAM-1 и нарушением эндотелий-независимой вазодилатации на доклинической стадии атеросклероза у больных ХБП.

Таким образом, у больных ХБП выявлена вазомоторная форма дисфункции эндотелия в сочетании с нарушением процессов адгезии, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции уже на ранних стадиях ХБП. Эндотелиопротекция может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП и своевременной кардиопротективной терапии.

Литература.

1. Annuk M., Zilmer M., Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease // *Kidney International*.—2003.—Vol. 63, Suppl. 84.—P. 50—54
2. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA et al: Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. // *J.Am.Coll.Cardiol.*—2001—vol. 38—P.1843-1849
3. Bolton C.H., Downs L.G., Victory J.G.G. et al Endothelial dysfunction in chronic renal failure: role of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines//*Nephrol Dial Transplant*.—2001—vol. 16—P.1189-1197
4. Musial K, Zwolinska D, Polak-Jonkisz D, Berny U, Szprynger K, Szczepanska M. Serum VCAM-1, ICAM-1, and L-selectin levels in children and young adults with chronic renal failure. // *Pediatr Nephrol*.—2005—vol. 20, N 1—P. 52-55.
5. Васина Л.В. Маркеры апоптоза и дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме.// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2004.- Т.4, №12.-С. 5-10